



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Medicina Humana

**Incidencia y factores asociados a reacciones adversas a
fármacos antituberculosos durante el tratamiento para
tuberculosis sensible en el Hospital Nacional Daniel
Alcides Carrión, año 2016**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Sergio Edmundo HERVIAS MARQUINA

ASESOR

José María HERRERA VARGAS

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Hervias S. Incidencia y factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos durante el tratamiento para tuberculosis sensible en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, año 2016 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2018.



10 pr. R. / 66 pr. A

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS ✓
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA) ✓
FACULTAD DE MEDICINA ✓

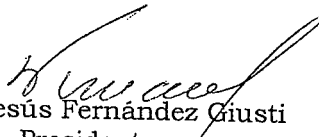


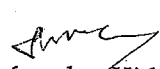
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA ✓


ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

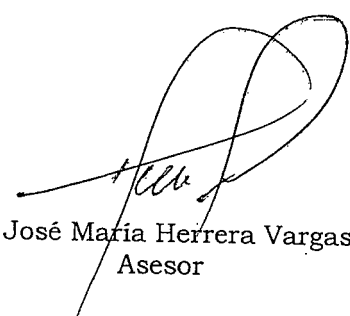
Siendo las 12:00 horas del día treinta de abril del año dos mil dieciocho, en el aula 2B del pabellón de Aulas de la Facultad de Medicina, se reunió el Jurado integrado por los doctores: Alicia Jesús Fernández Giusti (Presidenta), Arquímedes Hidalgo García (Miembro), Carlos Alberto Saavedra Leveau (Miembro) y José María Herrera Vargas (Asesor).

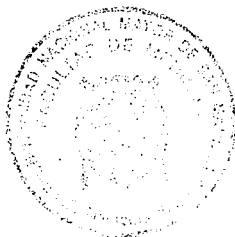
Se realizó la exposición de la Tesis titulada **"INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DURANTE EL TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS SENSIBLE EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN, AÑO 2016"**, presentado por don **Sergio Edmundo Hervías Marquina**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, habiendo obtenido el calificativo de *aprobado* (72).


Dra. Alicia Jesús Fernández Giusti
Presidenta


Dr. Arquímedes Hidalgo García
Miembro


Dr. Carlos Alberto Saavedra Leveau
Miembro


Dr. José María Herrera Vargas
Asesor



*Agradecer primero, a todos los médicos que fueron,
los que forjaron la medicina que hoy llevo en mis manos.
En especial, a los médicos peruanos, a los médicos Sanfernandinos,
Pues es de ellos el escudo que hoy llevo en el pecho.
Gracias aparte para mis maestros, a su atención, a sus preguntas y respuestas,
De entre tantas, una me ha movido para darle luz a este proyecto.
Y finalmente y como tantas veces y como siempre:
Agradezco a mi madre.*

Su mirada bondadosa estuvo todas las noches en que mi cansancio la llamó sin voz

Dedicado para mis padres.

*Tras tanta espera bien puedo obsequiarles este texto,
que tiene mi esfuerzo y, aunque ellos no lo sospechen, el suyo.*

Para mis hermanos.

Más lejos o más cerca, siempre estoy regalándoles mis actos.

Este trabajo no podía ser la excepción

Y especialmente:

Dedicado para todos los enfermos de tuberculosis, en el Perú y el mundo.

Ojalá estas hojas llenas de dígitos intangibles pudieran

Darle aire y esperanza al enfermo que aún vive y sueña.

Índice

Índice	iv
Índice de Abreviaturas	v
Índice de figuras	vi
Resumen	vii
Abstract	ix
1 Introducción	1
2 Objetivos	7
2.1 Objetivo general	7
2.2 Objetivos específicos	7
3 Justificación	9
4 Metodología	11
4.1 Diseño y ubicación del estudio	11
4.2 Población	12
4.3 Procedimientos	13
4.4 Variables	15
4.5 Aspectos éticos	16
4.6 Estadística	16
5 Resultados	19
6 Discusión	30
7 Limitaciones	45
8 Conclusiones	47
9 Recomendaciones	49
10 Bibliografía	51
11 Anexos	63

Índice de Abreviaturas

Abreviaturas usadas en esta tesis:

TB	Tuberculosis
MT	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
TB MDR	Tuberculosis multidrogorresistente
TB XDR	Tuberculosis extremadamente resistente.
RAFA	Reacciones adversas a fármacos antituberculosos.
HC	Historia clínica.
Hb	Hemoglobina.
IMC	Índice de masa corporal.
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana.
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida.
RR	Riesgo relativo.
OR	Odds Ratio.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
DOTS	Directly observed treatment, short-course (Tratamiento directamente observada de curso corto).
H	Isoniazida.
R	Rifampicina.
E	Etambutol.
Z	Pirazinamida.
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad.
ROC	Receiver Operating Characteristic (Representación Gráfica de sensibilidad versus especificidad.
NTS 104-MINSA	Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis.
HNDAC	Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

Índice de figuras

Tablas

Tabla 1. Características demográficas de la población en tratamiento para TB sensible. HNDAC – Año 2016.	21
Tabla 2. Incidencia y número de dosis recibidas hasta el desarrollo de RAFA	23
Tabla 3. Casos de RAFA según severidad y órgano afectado	25
Tabla 4. Factores asociados a RAFA. Análisis bivariado	25
Tabla 5. Modelo final de factores asociados a RAFA.	27
Tabla 6. Escala de valores predictivos para el desarrollo de RAFA	29
Tabla 7. Valor pronosticado de RAFA comparado con valor observado de RAFA	29

Figuras

Figura 1. Función de riesgo para el desarrollo de RAFA.	24
Figura 2. Curva ROC para modelo predictivo del desarrollo de RAFA	28

Incidencia y factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos durante el tratamiento para Tuberculosis sensible en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, año 2016

La tuberculosis es la principal enfermedad infecciosa a nivel mundial y una de las 10 principales causas de mortalidad. El desarrollo de resistencias a los antibióticos antituberculosos es un problema creciente a nivel mundial, encontrándose el Perú entre los 30 países con mayor tasa de incidencia de TB multidrogorresistente (TB MDR). Uno de los factores asociados al desarrollo de resistencias es la poca adherencia al tratamiento, que está asociado a diversos factores, entre ellos las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos (RAFA). Con el objetivo de evaluar factores asociados a RAFA, se realizó un estudio prospectivo no concurrente basado en la historia clínica (HC), de los pacientes diagnosticados de TB en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC) que recibieron tratamiento para TB sensible durante el año 2016. Se recolectó información adicional relacionada a los controles basales del sujeto al iniciar el tratamiento (Hemoglobina, peso, talla, sexo, edad, coinfección por VIH) y otros datos que pudieran ser evaluados o referidos por el paciente durante el tratamiento (consumo de alcohol y drogas, medicación adicional). Se evaluó la tasa de incidencia según las dosis de seguimientos en los sujetos, la función de riesgo acumulado de desarrollar RAFA y los riesgos relativos basados en la tasa de incidencia según las variables

de interés empleando la regresión de Poisson, tanto en modelos bivariados como multivariados.

Un total de 176 pacientes fueron analizados. La tasa de incidencia fue de 0.75 casos por cada 100 dosis-paciente. En el estudio de factores asociados, la única variable que mostró significancia estadística fue la Hemoglobina basal ($RR = 0.569$, $IC_{95\%} = 0.374 - 0.585$) mostrando una disminución del riesgo según aumenta los niveles de hemoglobina.

En conclusión, la anemia parece ser un factor asociado importante en el desarrollo de RAFA, probablemente sea respuesta a condiciones clínicas previas que complican el pronóstico del tratamiento.

Palabras clave: Tuberculosis, medicamentos antituberculosos, reacciones adversas, toxicidad

Abstract

Incidence and associated factors with adverse reactions to antituberculosis drugs during the treatment for sensitive Tuberculosis in the Daniel Alcides Carrión National Hospital, 2016

Tuberculosis is the main infectious disease worldwide and one of the top 10 causes of mortality. The development of resistances to antituberculosis antibiotics is a growing problem worldwide, with Peru being among the 30 countries with the highest incidence rate of multidrugresistant TB (MDR TB). One of the factors associated with the development of resistance is the low adherence to treatment, which is associated with various factors, including Adverse Reactions to Antituberculous Drugs (RAFA).

In order to evaluate factors associated with RAFA, a nonconcurrent prospective study based on the clinical history (HC) was conducted, of the patients diagnosed with TB in the HNDAC who received treatment for sensitive TB during 2016. Additional information related to the patients was collected. baseline controls of the subject at the beginning of the treatment (hemoglobin, weight, height, sex, age, HIV coinfection) and other data that could be evaluated or referred by the patient during the treatment (alcohol and drug use, additional medication). The incidence rate was evaluated according to the follow-up doses in the subjects, the cumulative risk function of developing RAFA and the relative risks based on the incidence rate according to the variables of interest using Poisson regression, both in bivariate and multivariate models.

A total of 176 patients were analyzed. The incidence rate was 0.75 cases per 100 patient-doses. In the study of associated factors, the only variable that showed statistical significance was basal hemoglobin (RR = 0.542, CI_{95%} = 0.374 - 0.585) showing a decrease in risk as hemoglobin levels increase.

In conclusion, anemia seems to be an important associated factor in the development of RAFA, probably a response to previous clinical conditions that complicate the prognosis of the treatment.

Keyword: Tuberculosis, antituberculous drugs, adverse reactions, toxicity.

1 Introducción

La tuberculosis (TB) es hoy la enfermedad infecciosa de mayor presencia a nivel mundial, con un estimado de entre 1.7 billones de pacientes infectados por el *Mycobacterium tuberculosis* (MT) y 10.4 millones de casos nuevos en todo el mundo en el último año. Es además la novena causa de muerte a nivel mundial y la principal atribuible a una enfermedad infecciosa, incluso por encima del Virus de Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA) (1). Pese a estas altas cifras, se han logrado grandes avances a lo largo del siglo pasado, encontrándonos hoy ante un momento decisivo en la lucha contra la TB, dando los primeros pasos en la estrategia End TB que se plantea disminuir el 85% de la TB para el año 2035(1,2).

Una de las principales razones por las que ha sido tan difícil construir un camino hacia la erradicación de la TB es por su constante asociación con múltiples condiciones biológicas y sociodemográficas(2,3), lo que explica su presencia endémica en países de bajos recursos, especialmente en África y el Pacífico Oeste(1). De entre todas, la principal condición asociada a TB es la coinfección por VIH/SIDA(1,4,5). Estos pacientes presentan una asociación positiva para el desarrollo de tuberculosis (Riesgo Relativo = 20- 40)(2,4). Además este grupo de pacientes

presentan tasas mayores de desarrollo de resistencia a medicamentos, fallas durante el tratamiento, reacciones adversas a medicamentos, aumento de la mortalidad, etc. (4,6). Otras condiciones asociadas a la enfermedad y sus complicaciones son la inmunodepresión (2,7–9), la presencia de malignidad(10), la diabetes mellitus (DM) (11,12), la insuficiencia renal (13), hepática (14,15), malnutrición (16,17), EPOC (18), silicosis (19). Así mismo factores como la drogadicción tanto endovenosa (20) como no endovenosa (21,22), el alcoholismo (17,23) y el tabaquismo (17,24) afectan el desarrollo y la respuesta de los organismos al MT. Las personas sin domicilio, los residentes de asilos, refugios, albergues y cárceles también muestran un aumento en el riesgo de padecer tuberculosis (25,26).

El tratamiento de la tuberculosis se conoce desde el año 1943, cuando se aisló el primer fármaco con capacidad antituberculosa (Estreptomina). Aunque en pocos años una serie de medicamentos se sumaron como alternativas terapéuticas; el uso de cada uno de ellos supuso la aparición de cepas resistentes especialmente al ser usados en monoterapia (27). Esta observación llevó al principio básico de la terapia múltiple, que se mantiene hasta la actualidad (28) y que busca no solo curar al paciente, sino también prevenir recaídas, la transmisión entre sujetos de la enfermedad y la resistencia antimicrobiana (29).

Según los esquemas recomendados en la actualidad, el tratamiento para un paciente nuevo y/o sin factores de riesgo para resistencia es un régimen de cuatro drogas dividido en 2 fases. La primera fase o fase intensiva se desarrolla en 2 meses e incluye isoniazida (H), rifampicina(R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) de forma diaria hasta completar 56 dosis [2HREZ (abreviatura del esquema)] (2,29,30). La segunda fase o fase de continuación consiste en 4 meses de tratamiento con isoniazida y rifampicina, se recomienda que esta sea dada de forma

diaria pero es aceptable un régimen de tres veces por semana, aunque puede tener una menor efectividad según algunos autores (30) [4H3R3 (abreviatura del esquema 3 veces por semana)]. Según la Norma Técnica en Salud para la Atención Integral de Personas con Tuberculosis (NTS 104/DGSP-V.01) del Ministerio de Salud (MINSA), el esquema antes mencionado recibe la denominación de “Esquema para TB sensible” y se realiza para cualquier caso nuevo o antes tratado, que se encuentre en buena condición clínica, quedando el esquema de la siguiente forma: 2HRZE/4H₃R₃ (31), con las excepciones de pacientes con TB meníngea u osteoarticular donde la segunda fase se alarga hasta 10 meses con tomas diarias (2HRZE/10HR) y los pacientes con coinfección por VIH donde la segunda fase se alarga hasta 7 meses de tomas diarias (2HRZE/7HR). A pesar del aumento relativo de la resistencia a los fármacos de primera línea, la mayor parte de la población todavía puede beneficiarse de este tratamiento (32).

Todas estas drogas desafortunadamente presentan potenciales reacciones adversas que pueden ir desde leves hasta severas (33) y que podemos catalogar como RAFA (31). Estas suceden porque los efectos secundarios de los medicamentos son un riesgo inherente a su naturaleza y, aunque se producen usualmente en esquemas para TB resistente (por ser esquemas donde se aumenta la duración y la cantidad de drogas), no están excluidos los casos de RAFA en esquemas de TB sensible (34,33,35). Aunque generalmente leves y transitorios, pueden también tener manifestaciones severas (2). Otras reacciones que se pueden producir por algunos fármacos de primera línea son las molestias gastrointestinales, reacciones alérgicas, artralgias, reacciones dermatológicas y daño sobre el nervio óptico y nervios periféricos (34,36).

Esas reacciones adversas se consideran una de las causas principales del incumplimiento del tratamiento antituberculoso. Los casos graves

tienen un gran impacto en el paciente, conduciendo habitualmente a la modificación del tratamiento y en ocasiones a consecuencias tan severas como la insuficiencia hepática y la muerte (36). Generan asimismo gastos agregados por las evaluaciones adicionales, exámenes, medicamentos paliativos, la hospitalización en reacciones graves, etc. (37). Además en el caso de que sea necesaria la modificación de la terapia, los fármacos por los que se reemplaza no siempre resultan tan efectivos, lo que prolonga el tratamiento, genera dificultades para asegurar la adherencia al mismo y añade riesgo de toxicidad con las nuevas drogas involucradas; en síntesis, un aumento en la posibilidad de falla en el tratamiento, recaída y desarrollo de resistencia (33,37,38).

Pese al conocimiento de la toxicidad, pocos son los países que presentan gran cantidad de publicaciones sobre el tema. La gran excepción a esto la constituye China, país del primer mundo que se encuentra entre los primeros 20 en incidencia de TB (39), y que realiza una gran cantidad de estudios relacionada a la TB. En este país se ha calculado en diversos estudios la tasa de RAFA, con valores entre 5,5 hasta 57,8%, con 12,6 % como el valor calculado de la tasa global hasta el 2010 (36). Debido al empleo de rifampicina, pirazinamida e isoniazida (tres fármacos con reconocido componente hepatotóxico (34,40)) desde los primeros esquemas, la hepatitis inducida por drogas es una de las posibles RAFA en cualquier esquema de tratamiento. Esta es la razón por la cual este tipo de hepatitis ha sido enfocado en varios estudios (41–44). En Taiwán se ha encontrado una tasa de hepatitis de 16.1% entre los tratados, siendo la mayoría esquemas para TB sensible e identificando a la alteración de la función hepática de base como el factor de riesgo más importante (45). En India no ha ocurrido una identificación directa de la incidencia de RAFA, pero algunos estudios han buscado factores asociados al desarrollo de RAFA hepatotóxicas como son la edad y el

mal estado nutricional (46), mientras que otros han evaluado la presentación clínica y gravedad de las mismas (47).

En América existen reportes sobre el tema, aunque en menor cantidad que en otras regiones. En un análisis realizado en México sobre la presencia de RAFA en pacientes en tratamiento con TB MDR y TB XDR, dio como resultado una tasa mayor a 1 RAFA por paciente. Además, identificó que los pacientes de sexo femenino (OR = 4.9) y diabetes mellitus (OR = 3.8) tuvieron un riesgo aumentado a desarrollar RAFA graves (48). Otro estudio evaluó la presencia de RAFA en esquemas para TB sensible y resistente, encontrando más complicaciones en el segundo grupo, siendo la alteración de la función hepática la más sobresaliente (82.8%), seguido de cerca por la función renal (75.9%) y las alteraciones hematológicas (79.3%) (49). En Argentina se observó que el 44.6% de pacientes en tratamiento de TB MDR desarrollaron una o más RAFA con un promedio de 1.2 eventos / paciente (50). En Cúcuta, Colombia, se describió no solo la presencia de las RAFA sino la importancia que tienen las reacciones adversas para la conclusión del tratamiento. Se observó entonces que la presencia de RAFA fue la causa de abandono en el 34.6% de los pacientes, con un aumento del riesgo de abandono del tratamiento de 2.65 veces con respecto a los que no desarrollaron RAFA (51).

En nuestro país el año 2011 se realizó un estudio que encontró una asociación positiva entre la edad avanzada, la anemia, la obesidad, el tabaquismo y la medicación para TB MDR (38). Otro estudio evaluó pacientes en tratamiento para meningoencefalitis tuberculosa y evaluó tasas de eventos adversos tanto en esquemas cortos (6 meses) y prolongados (12 meses), sin encontrar diferencias significativas en los grupos aunque con una alta tasa de RAFA en general (52).

Como hemos visto, un aspecto de suma trascendencia en las RAFA es su capacidad para ensombrecer y alterar el pronóstico inicial del

tratamiento, incluso el tratamiento para TB sensible. Todo esto sin contar con los costos que implica en la vida y salud del afectado (53), así como para el sistema de salud que en muchas ocasiones, como en nuestro caso, asume la totalidad del costo de la enfermedad (31). Por todo ello el presente estudio busca contribuir al conocimiento de la magnitud de las RAFA en la realidad local, así como plantear nuevas hipótesis y estudios a futuro, siempre en búsqueda del bienestar de la población.

2 Objetivos

2.1 Objetivo general

Estimar la incidencia e identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los pacientes diagnosticados con tuberculosis sensible en el HNDAC durante el año 2016.

2.2 Objetivos específicos

- Calcular la tasa de incidencia de RAFA en pacientes que recibieron el esquema para TB sensible en cualquiera de las tres variantes incluidas en la NTS 104-MINSA: Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis., durante el año 2016.
- Describir las características de las RAFA en su presentación clínica tanto por severidad como por órgano y/o sistema afectado.
- Estimar la morbilidad de RAFA debido al esquema para tuberculosis pulmonar sensible.

- Identificar las características orgánicas asociadas al desarrollo de RAFA (sexo, edad).
- Identificar las condiciones clínicas asociadas al desarrollo de RAFA (VIH, diabetes mellitus, infección por hepatitis viral B y C, obesidad, desnutrición, anemia).
- Identificar los patrones de consumo de sustancias psicoactivas asociadas al desarrollo de RAFA (consumo de bebidas alcohólicas, drogas).
- Identificar los fármacos ingeridos (Metformina, antiinflamatorios) asociados al desarrollo de RAFA.

3 Justificación

La investigación de las RAFA y sus factores asociados se llevó a cabo debido a la presencia endémica de la enfermedad en nuestro medio(54), lo que conlleva importantes limitaciones a las capacidades de las personas afectadas por la enfermedad. Durante el tratamiento se añaden en ocasiones eventos no esperados como las RAFA, disminuyendo no solo la eficacia de la combinación de fármacos(53), sino también perjudicando la apreciación y esperanza del paciente durante el tratamiento, lo que resta adherencia al mismo(49).

El Perú continúa esforzándose por erradicar la tuberculosis, siendo una prioridad en todas las regiones y sectores de la sociedad. Algunas regiones por desgracia poseen una mayor carga de esta enfermedad, siendo un ejemplo de esta situación la provincia constitucional del Callao con una incidencia de 247 enfermos por cada 100 000 habitantes y de 12.8 muertes por cada 100 000 habitantes(54). En este contexto el HNDAC, al ser el hospital de referencia, dirige los esfuerzos hacia la disminución de la incidencia y la administración del tratamiento antituberculoso, así como el diagnóstico y tratamiento de las reacciones adversas que se generen. Esta labor cardinal lo coloca como un centro ideal para profundizar en las características de estos eventos.

Por lo tanto, el estudio propuesto buscar identificar la magnitud del problema y reconocer qué características clínicas y de laboratorio pueden representar un incremento del riesgo de desarrollar RAFA en los pacientes en tratamiento para TB sensible, con la expectativa de que pueda contribuir al escenario local en el conocimiento de esta enfermedad.

4 Metodología

4.1 Diseño y ubicación del estudio

Estudio analítico prospectivo no concurrente (cohorte histórica). Se establece esta clasificación pues los casos ocurren en un tiempo previo al diseño del estudio y la recolección de los datos, lo que lo convierte en un estudio retrospectivo; sin embargo, la existencia en los registros de una medición basal de las características a estudiar y evaluaciones posteriores a lo largo del tratamiento antituberculoso lo clasifica como un estudio longitudinal o de seguimiento. Estas dos características juntas permiten establecer que los casos de reacciones adversas no están presentes al inicio del tratamiento y que ocurren después del inicio del mismo, por lo que es factible calcular los casos como casos nuevos y calcular la incidencia en este estudio.

Este estudio se basó en los casos de tuberculosis tratados con el esquema para TB sensible según la NTS 104 del MINSA, durante el año 2016 en el HNDAC. Este hospital se encuentra ubicado en la provincia del Callao, Región Callao, Perú. Los pacientes provienen de los distritos al interior de la región (Ventanilla, Bellavista, La Perla, Callao, Carmen de la Legua Reynoso). Para la recolección de datos el autor se valió de los datos

registrados en el Programa de Control de Tuberculosis en dicho hospital que incluyen la edad, el sexo, el número de historia clínica, el diagnóstico según localización y patrón de resistencia.

4.2 Población

Se accedió en primer lugar a la lista de pacientes diagnosticados con tuberculosis durante el año 2016 en el HNDAC según el Programa de Control de Tuberculosis (PCT). Esta lista consigna datos relacionados al nombre, número de historia clínica, edad, sexo, diagnóstico de TB según localización, esquema de tratamiento iniciado y si ha recibido tratamiento previo o es nuevo. Para efectos de este estudio fueron incluidos solo los pacientes de la lista con edad comprendida entre los 18 hasta los 75 años, de cualquier sexo, con tratamiento para tuberculosis sensible de cualquier localización y que no hubieran sido antes tratados. Esto dio como resultado un total de 197 pacientes cuyo número de historia clínica fue registrado para solicitar la misma en la sección de archivo en el HNDAC.

Se revisaron las HC de estos pacientes y se excluyeron los pacientes que no poseían registros basales completos requeridos según la NTS-104. Posterior al diagnóstico en el hospital y tras estabilización, los pacientes son derivados a los centros y postas de salud de la región Callao según su domicilio. Se realizó el seguimiento de los pacientes en dichos centros a través de la ficha de tratamiento. Se excluyó a los pacientes que tuvieran registros basales incompletos, o pacientes cuyo esquema de tratamiento hubiera sido modificado por diagnóstico de TB resistente, o estuviera incompleto por incumplimiento del tratamiento o por deceso

por cualquier motivo que no sea la RAFA, etc. Tras este proceso 176 pacientes fueron finalmente incluidos para este estudio pues cumplían con haber recibido el esquema para TB sensible a lo largo de todo su tratamiento, en cualquiera de las tres variantes que menciona la NTS-104, que son:

- 2RHZE (2 meses, diario, 50 dosis) / 4R3H3 (4 meses, 3 veces por semana, 54 dosis). Esquema diseñado para TB sensible pulmonar o extrapulmonar sin compromiso óseo, del SNC o tipo miliar y sin comorbilidad con VIH/SIDA. 135 pacientes recibieron este esquema.
- 2RHZE (diario, 2 meses, 50 dosis)/ 10HR (10 meses, diario, 250 dosis) Esquema diseñado para TB extrapulmonar ósea, del SNC o miliar. 30 pacientes en total recibieron este esquema.
- 2RHZE (diario, 2 meses, 50 dosis)/ 7RH (7 meses, diario, 175 dosis). Esquema para TB en pacientes con VIH/SIDA y que no presentan compromiso óseo, del SNC o extensión miliar. 11 pacientes recibieron este esquema.

4.3 Procedimientos

De acuerdo a la NTS-104, a los pacientes diagnosticados con TB se les realiza una evaluación clínica, radiológica y de laboratorio al inicio del tratamiento. El estudio basal incluye: hemograma completo, glicemia en ayunas, creatinina, perfil hepático (Glutámico oxalacético transaminasa (GOT), glutámico pirúvico transaminasa (GPT), bilirrubinas, fosfatasa alcalina (FA)) basal y a los dos meses de tratamiento, prueba rápida o ELISA para VIH, prueba de embarazo, radiografía de tórax, prueba de sensibilidad rápida en esputo, cultivo de esputo, talla, control de peso

mensual, evaluación por medicina, psicología, enfermería y nutrición. Basándose en esta evaluación el investigador tuvo acceso a los registros de pacientes diagnosticados y tratados por tuberculosis del Programa de Control de Tuberculosis (PCT) entre el 20 al 24 de febrero del año 2018. Posteriormente se revisaron las historias clínicas entre el 26 de febrero y el 8 de marzo del año 2018. Se extrajo para el análisis los siguientes datos de laboratorio: hemoglobina basal, resultado de la prueba para VIH (Positivo o Negativo). Además se extrajo de la evaluación clínica: talla, peso basal. Se revisó la historia clínica del paciente para determinar diagnóstico previo o durante el tratamiento antituberculoso de diabetes mellitus y hepatitis viral B y C. Se recabó información sobre el empleo de metformina y/o otros antiinflamatorios (Paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, etc.), así como el consumo de alcohol y/o drogas de encontrarse disponible esta información en la historia clínica. Adicionalmente se extrajo información sobre el tipo de TB según órgano afectado y el esquema para TB sensible empleado. Tras la toma de estos datos iniciales, se realizó un seguimiento retrospectivo a través de la historia clínica y las fichas de tratamiento de los pacientes en los centros de salud a los que fueron referidos. Esto se realizó hasta el día 22 de marzo del año 2018. El seguimiento se realizó hasta que se dio por concluido el tratamiento o se presente la RAFA, incluyendo en el seguimiento las características de la misma y sus consecuencias. Todos estos valores fueron traspasados a fichas de recolección de datos diseñadas específicamente para este fin. Esta ficha incluye las características físicas antes mencionadas además de un marcador de identidad para evitar duplicaciones de información. Finalmente para transcribir estas fichas al medio virtual se usó el programa Epi Info 7. [Epi Info TM. Center for Disease Control and Prevention (CDC)],

herramienta Make View, a través de un formulario virtual idéntico al físico. La tabulación de los datos se realizó entre los días 4 al 7 de marzo.

4.4 Variables

Se tomó para el análisis tanto el sexo como la edad del sujeto. La edad fue tratada como variable continua sin agrupar los datos en categorías.

De los exámenes basales registrados en la historia clínica, se registró el resultado negativo de la prueba ELISA VIH como negativo y en caso de existir el diagnóstico de VIH a través de pruebas confirmatorias se consignó como positivo. La hemoglobina basal al momento del diagnóstico fue registrada con dos dígitos decimales y tratada también como variable cuantitativa sin categorizarla. El peso y la talla fueron usadas para calcular la variable índice de masa corporal (IMC), a través de la fórmula $\text{Peso} / (\text{Talla})^2$, esta variable también fue tratada como variable cuantitativa sin categorizarla.

La evaluación basal de los pacientes con tuberculosis no incluye el estudio serológico de la infección por virus de hepatitis B y C; sin embargo en algunos pacientes su historia clínica incluía como antecedente o diagnóstico durante el tratamiento la infección por hepatitis B y C, por lo que fue registrada también para el análisis. Se registró también de existir el diagnóstico de diabetes mellitus, el tratamiento con metformina y el uso de antiinflamatorios y/o antipiréticos durante algún momento del tratamiento. Si se encontraba consignado en la historia clínica el antecedente de uso de drogas psicoactivas y/o alcohol, este también fue registrado. Todas estas variables fueron registradas como dicotomías (Si/No), adicionalmente se registró el tipo de fármaco consumido en el caso de existir éste.

La NTS-104 define RAFA como un evento adverso y no previsto debido a la administración habitual de una droga antituberculosa bajo la dosis y frecuencia adecuadas para el tratamiento. Las RAFA fueron detectadas por cualquiera de los miembros del equipo de salud durante el tratamiento de los pacientes, luego diagnosticadas por el médico tratante y finalmente notificadas con la documentación respectiva especificada en la NTS 104. Para el presente estudio la RAFA fue categorizada ordinalmente según gravedad como leve (resuelta con tratamiento sintomático, sin necesidad de cambiar la terapia), moderado (requiere retirar la terapia y hospitalización) y severa (con grave disfunción orgánica y riesgo para la vida o disfunción permanente). Además se le tipificó según el órgano o sistema afectado y se evaluó el número de dosis recibidas hasta el momento en que se produjo la RAFA.

4.5 Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por la Dirección General, el departamento de Medicina y la Oficina de Apoyo al Desarrollo y la Investigación del HNDAC. Esto permitió al investigador acceder a las historias clínicas para su uso solo en esta investigación. No se empleó el consentimiento informado debido a la utilización de los datos de rutina pertenecientes al Programa de Control de la Tuberculosis.

Durante el proceso de recolección de datos no se registró ningún identificador personal para mantener el anonimato y la confidencialidad de los pacientes.

4.6 Estadística

El análisis de los datos se realizó con el programa IBM SPSS Statistics para Windows, Version 20.0 (IBM Corp. Released 2011 Armonk, New York). Para todas las variables cuantitativas se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors para evaluar normalidad. Las características demográficas y clínicas se presentaron con la media asociada a la desviación estándar en el caso de las variables cuantitativas de distribución normal y como la mediana y el rango intercuartilar para las variables cuantitativas de distribución no normal. Las variables dicotómicas y politómicas se representaron con la proporción sobre el total, con intervalo de confianza de Wilson al 95%.

El resultado principal, la tasa de incidencia de RAFA, se analizó con el uso de las curvas de Kaplan-Meier. El tiempo en el estudio se calculó como el tiempo hasta completar el total de dosis según la NTS 104 o hasta la ocurrencia de RAFA o la muerte del paciente por este u otro motivo. Para el estudio de asociaciones bivariadas de los factores de riesgo con la variable independiente (el desarrollo de RAFA) se calculó el riesgo relativo (RR) basado en la tasa de incidencia (Rate Ratios) así como los intervalos de confianza al 95%. Las variables con $p < 0.05$ en la asociación bivariada fueron incluidos para crear un modelo multivariado final según la regresión de Poisson con varianza robusta para controlar los variables de confusión buscando factores independientes para el desarrollo de RAFA. Para la conformación del modelo, se agregaron variables hacia adelante comparando los modelos según la función de cuasiverosimilitud (extensión del criterio de información de Akaike). Una vez determinado el modelo se evaluó su bondad de ajuste con la prueba χ^2 asumiendo que los datos observados se ajustan al modelo log-lineal de Poisson. La fuerza asociativa de cada variable en el modelo multivariado se expresó según su riesgo relativo basado en la tasa de

incidencia (RR) con intervalo de confianza al 95%, siendo significativo un valor $p < 0.05$. Finalmente, se realizó un análisis ROC para determinar la máxima sensibilidad y especificidad del modelo propuesto, para luego ser expresado como escala según los valores de las variables predictoras incluidas.

5 Resultados

Durante el estudio se analizó un total de 176 pacientes. 126 fueron pacientes con diagnóstico de TB pulmonar y 50 con diagnóstico de TB extrapulmonar. 135 pacientes recibieron esquemas para TB sensible durante 6 meses. 4 pacientes fueron tratados durante 9 meses por presentar coinfección con VIH/SIDA sin afección del SNC, osteoarticular o miliar. En todos estos pacientes se constató que recibieron tratamiento TARGA (Terapia antirretroviral de gran actividad) concomitante al tratamiento antituberculoso, no encontrándose alguno excluido. Finalmente, 29 pacientes recibieron esquemas de tratamiento para TB sensible extendido a 10 meses por la localización de su enfermedad, según la evaluación del médico a cargo. En total los 176 pacientes recibieron un total de 23813 dosis durante todo el año de seguimiento retrospectivo.

No se presentaron durante este año decesos debido a RAFA en pacientes con este esquema. Las dosis incompletas debido a fallecimiento del paciente que no fuera a consecuencia de RAFA fueron excluidas, como ya se mencionó.

La mediana de la edad en los pacientes fue de 39 años y el rango intercuartilar (RIC) = 25.78 [28 – 53.75]. La proporción de hombres fue de

0.756 y la de mujeres 0.244. Otros datos relacionados a variables demográficas de la población evaluada se muestran en la tabla 1.

En 4 pacientes se encontraron resultados positivo para la infección viral Hepatitis B, existiendo registros para otros 2 pacientes con resultado negativo. No se encontraron registros de exámenes para hepatitis viral C, por lo que no se menciona en el análisis posterior.

Tabla 1. Características demográficas de la población en tratamiento para TB sensible. HNDAC – Año 2016.

	Frecuencia.	Proporción	IC _{95%}
Sexo			
Mujer	43	0.244	(0.186 – 0.312)
Hombre	133	0.756	(0.687 – 0.813)
Infección VIH			
Sí	12	0.068	(0.039 – 0.115)
No	164	0.932	(0.884 – 0.960)
Infección Hepatitis B			
Sí	4	0.023	(0.009 – 0.057)
No registro	172	0.977	(0.942 – 0.991)
Diabetes Mellitus			
Si	19	0.108	(0.163 – 0.070)
En tratamiento con Metformina	14	0.080	(0.048 – 0.129)
Sin tratamiento con Metformina	5	0.028	(0.011 – 0.064)
No referido	157	0.892	(0.837 – 0.929)
Uso de antiinflamatorios y analgésicos durante el tratamiento (No corticoides)			
Sí	19	0.108	(0.070 – 0.162)
Paracetamol	9	0.051	(0.027 – 0.094)
Ibuprofeno	5	0.028	(0.064 – 0.012)
Diclofenaco	4	0.023	(0.009 – 0.057)
Celecoxib	1	0.006	(0.001 – 0.031)
No referido	157	0.869	(0.811 – 0.911)
Consumo de bebidas alcohólicas			
Refiere consumo	48	0.272	(0.212 – 0.343)
No referido	128	0.728	(0.657 – 0.788)

Consumo de drogas psicoactivas			
Refiere consumo	8	0.045	(0.023 – 0.087)
No referido.	168	0.955	(0.913 – 0.977)
Esquemas de tratamiento recibidos			
2RHZE (50 dosis) / 4R ₃ H ₃ (54 dosis)	135	0.767	(0.699 – 0.823)
2RHZE (50 dosis) / 10RH (250 dosis)	29	0.165	(0.117 – 0.227)
2RHZE (50 dosis) / 7RH (225 dosis)	4	0.023	(0.009 – 0.057)
Modificado debido a RAFA.	8	0.045	(0.023 – 0.087)
Diagnóstico de TB según localización			
Pulmonar	126	0.716	(0.645 – 0.777)
Extrapulmonar	50	0.177	(0.127 – 0.240)
Pleural	14	0.080	(0.048 – 0.129)
MEC TB	12	0.068	(0.039 – 0.115)
Miliar	12	0.068	(0.039 – 0.115)
Osteoarticular	6	0.034	(0.015 – 0.072)
Pleuropulmonar	3	0.017	(0.005 – 0.048)
Ganglionar	1	0.006	(0.001 – 0.032)
Peritoneal	1	0.006	(0.001 – 0.032)
Renal	1	0.006	(0.001 – 0.032)
Hemoglobina basal	176	\bar{x} = 12.422 g/dl	s = 1.4802 g/dl
IMC basal	176	\bar{x} = 25.099 kg/m ²	s = 3.04684 kg/m ²
Edad	176	Me = 39 años	RIC = 25.75 [28 – 53.75] años

Considerar: H = Isoniazida, R = Rifampicina, P = Pirazinamida, E = Etambutol. \bar{x} = media, s = desviación estándar, Me = mediana, RIC = rango intercuartilar, IC_{95%}: Intervalo de confianza al 95%.

Durante el año, 18 pacientes desarrollaron 18 RAFA, no dándose la ocurrencia de dos RAFA distinta en el mismo paciente. De los 18

pacientes, 11 tenían TB pulmonar, 2 TB meníngea y del SNC, 2 miliar, 1 osteoarticular y 2 pleural.

La tasa de incidencia durante el año de seguimiento fue de 0.075 casos de RAFA por cada 100 dosis-paciente. El momento del desarrollo de las RAFA desde la administración varió desde 5 dosis como mínimo hasta 74 dosis como máximo, siendo la media 34.61 días (Ver tabla 2).

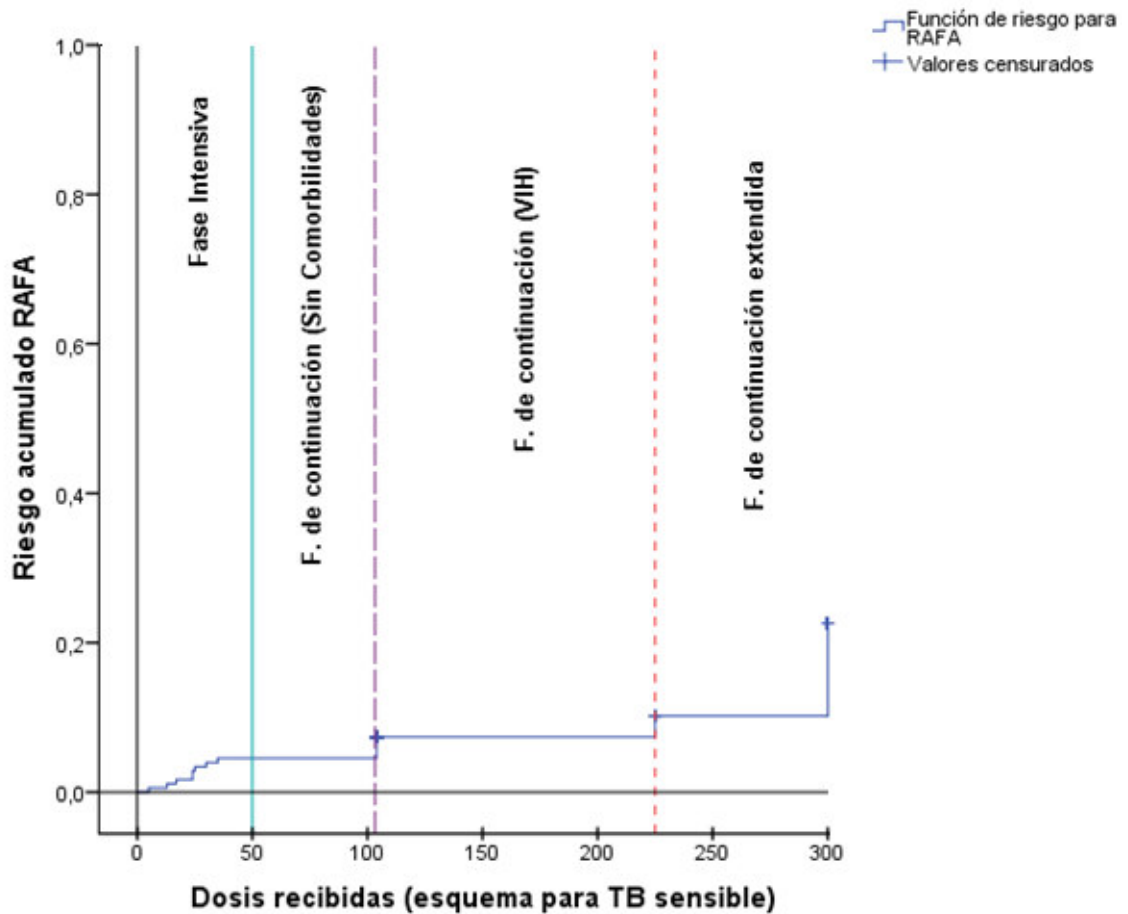
Tabla 2. Incidencia y número de dosis recibidas hasta el desarrollo de RAFA

	Frecuencia	Proporción	IC _{95%}
RAFA			
Si	18	0.102	(0.066 – 0.156)
No	158	0.898	(0.844 – 0.933)
Dosis hasta el desarrollo de RAFA		$\bar{x} = 34.61$	$s = 4.548$
Tasa de incidencia RAFA		0.075 casos/100 dosis-paciente	0.445 – 0.124 casos/100 dosis-paciente.
Riesgo acumulado para desarrollar RAFA		0.226.	(0.162 – 0.290)

Considerar: \bar{x} = media, s = desviación estándar, Me = mediana, RIC = rango intercuartilar, IC_{95%}: Intervalo de confianza al 95%.

Se empleó estos datos para realizar un análisis de Kaplan Meyer calcular la función de riesgo según el número de dosis, que puede apreciarse en la figura 1.

Figura 1. Función de riesgo para el desarrollo de RAFA.



Entre los órganos afectados, las reacciones hepatotóxicas, identificadas mediante la evaluación de transaminasas, fueron las más comunes, ocurrieron en 4.5% de los pacientes y representaron el 44% de las RAFA. La siguen en frecuencia las reacciones gastrointestinales (3.4% de los pacientes, 33.3% de las RAFA), dermatológicas (0.6% de los paciente, 5.5% de las RAFA), neurotoxicidad (0.6% de los paciente, 5.5% de las RAFA) y las reacciones hematológicas (0.6% de los paciente, 5.5% de las RAFA). Al clasificar las reacciones de gravedad, las mayoría de las reacciones fueron catalogadas como moderadas (13 de 18, 72.2% del total de RAFA, IC_{95%} = 49.1% - 87.5%), seguida de las reacciones leves (4 de 18, 22.2% del total de RAFA, IC_{95%} = 9% - 45.2%) y las graves (1 de 18, 5.6% del total de RAFA, IC_{95%} = 0.1% - 25.8%). Todo esto se muestra en detalle en la Tabla 3.

Tabla 3. Casos de RAFA según severidad y órgano afectado

		Severidad de RAFA			Total
		Leve	Moderada	Grave	
Casos de RAFA según sistema/órgano afectado.	Trombocitopenia	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.6%)
	Síntomas digestivos (Vómitos /diarreas / epigastralgia)	1 (0.6%)	5 (2.8%)	0 (0%)	6 (3.4%)
	Reacción cutánea (Prurito)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
	Poliartralgias	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
	Neurotoxicidad (Neuropatía periférica)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.6%)
	Hepatotoxicidad (Alteración perfil hepático)	1 (0.6%)	6 (3.4%)	1 (0.6%)	8 (4.5%)
Total RAFA		4 (2.3%)	13 (7.4%)	1 (0.6%)	18 (10.2%)
Total Pacientes					176 (100%)

En el análisis bivariado se evaluó la asociación de cada factor con el desarrollo de RAFA mediante el análisis de los Riesgos Relativos basado en la tasa de incidencia (RR). Los factores asociados tras este análisis fueron: infección por hepatitis B ($p = 0.002$), infección por VIH ($p = 0.037$), IMC basal ($p = 0.010$) y hemoglobina basal ($p < 0.001$), siendo los demás factores no significativos. Ver Tabla 4 para detalle de los valores.

Tabla 4. Factores asociados a RAFA. Análisis bivariado

	Riesgo Relativo (RR) según tasa de incidencia	IC _{95%}	Valor p
Sexo			
Hombre	1.425	0.408 – 4.984	p = 0.579
Mujer	1		
Infección Hepatitis B			
Si	5.483	1.877 – 16.019	p = 0.002†
No*	1		
Infección por VIH			
SI	2.643	1.061 – 6.583	P = 0.037†
No	1		

Diabetes Mellitus			
Si	1.381	0.342 – 5.581	P = 0.650
No*	1		
Antiinflamatorios y analgésicos			
Celecoxib**	--	--	--
Diclofenaco	2.401	0.772 – 7.465	p = 0.130
Ibuprofeno	4.659	0.531 – 40.835	p = 0.165
Paracetamol	1.820	0.467 – 7.098	p = 0.388
No uso	1		
Consumo de alcohol			
Si	0.762	0.263 – 2.204	p = 0.616
No*	1		
Consumo de drogas ilícitas			
SI	2.625	0.724 – 9.514	P = 0.142
No*	1		
IMC basal	0.847	0.747 – 0.962	p = 0.010†
Hemoglobina basal	0.569	0.414 – 0.779	p < 0.001†
Edad	0.999	0.966 – 1.032	p = 0.935

*Debido a que estos no son controles obligatorios, el valor “No” representa los individuos cuyo estado se desconoce pues no figura un resultado en la HC.

** Muy pocos elementos para desarrollar el análisis sobre este fármaco en particular

† Valor significativo en la correlación bivariada.

Las variables con un $p < 0.05$ fueron llevadas hacia un análisis multivariado de regresión de Poisson con varianza robusta para determinar factores asociados controlando las variables de confusión y valorando también la complejidad del modelo. El resultado final incluyó 3 variables (infección por Hepatitis B, infección por VIH, hemoglobina basal) y una de ellas fue significativa: hemoglobina basal. La fuerza asociativa de cada variable se expresó según el Riesgo Relativo basado

en la tasa de incidencia. El resultado final del modelo puede verse en la tabla 5.

Tabla 5. Modelo final de factores asociados a RAFA.

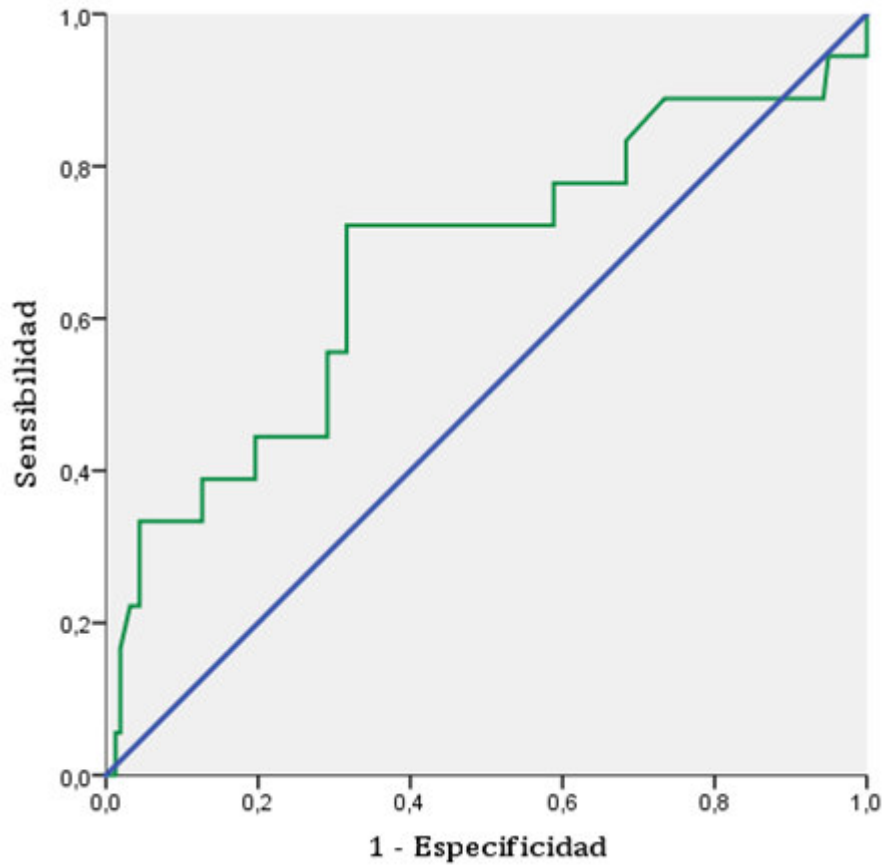
	Riesgo Relativo (RR) según tasa de incidencia	IC _{95%}	Valor p
Infección Hepatitis B			
Si	3.801	0.525 – 27.526	p = 0.186.
No*	1		
Infección por VIH			
SI	1.510	0.281 – 8.100	p = 0.631
No	1		
Hemoglobina basal	0.542	0.374 – 0.585	p 0.001†

*Debido a que estos no son controles obligatorios, el valor “No” representa los individuos cuyo estado se desconoce pues no figura un resultado en la HC.

† Valor significativo en la correlación multivariada.

Con el modelo construido, se estableció un análisis ROC para determinar su capacidad predictiva, siendo el área bajo la curva significativa, equivalente a 0.670 (IC_{95%} = 0.520 – 0.819), con una especificidad máxima de 68.4% (IC_{95%} = 60.7% – 75.1%) y una sensibilidad de 72.2% (IC_{95%} = 49.1% – 87.5%).

Figura 2. Curva ROC para modelo predictivo del desarrollo de RAFA



Basado en los valores entregados en el análisis multivariado y el punto de corte con sensibilidad y especificidad máxima del análisis ROC, se construyó una tabla de valores para predecir el desarrollo de RAFA, como se observa en la tabla 6 a continuación:

Tabla 6. Escala de valores predictivos para el desarrollo de RAFA

Valor de la variable en el sujeto	Puntaje
Hemoglobina basal < 7	1
Hemoglobina basal ≥ 7 y < 8	1.5
Hemoglobina basal ≥ 8 y < 9	3
Hemoglobina basal ≥ 9 y < 10	4.5
Hemoglobina basal ≥ 10 y < 11	6
Hemoglobina basal ≥ 11 y < 12	7.5
Hemoglobina basal ≥ 12 y < 13	9
Hemoglobina basal ≥ 13 y < 14	10.5
Hemoglobina basal ≥ 14	12
Coinfección por VIH	-1
Coinfección por VHB	-3
Esquemas con dosis mayor 104 dosis.	-2

Se define por tanto como pronóstico de RAFA positivo a un sujeto cuya suma de valores según la escala propuesta es menor a 6.5. Del mismo modo una suma mayor a 6.5 define un pronóstico de RAFA negativo. Los valores así pronosticados fueron comparados con las RAFA observadas, obteniéndose la sensibilidad [72.2% (IC_{95%} = 49.1% – 87.5%)] y especificidad [81% (IC_{95%} = 74.2% – 86.4%)] de la escala propuesta comparada con los sujetos del estudio. El detalle de esta comparación puede verse en la tabla 7.

Tabla 7. Valor pronosticado de RAFA comparado con valor observado de RAFA

		Valor observado RAFA		Total
		Presenta RAFA	No presenta RAFA	
Valor pronosticado RAFA	Si	13	30	43
	No	5	128	133
Total		18	158	176

Especificidad = $128/158 = 81\%$ (IC_{95%} = 74.2% – 86.4%).

Sensibilidad = $13/18 = 72.2\%$ (IC_{95%} = 49.1% – 87.5%).

6 Discusión

En nuestro estudio el 10.2% de la población estudiada presentó un RAFA, con una tasa de incidencia a lo largo del año 2016 de 0.075 casos por cada 100 dosis por paciente. Esta cifra es comparable con la incidencia de RAFA calculada en otras regiones, como en China, donde en diversos estudios se ha encontrado valores entre 5,5 hasta 57,8%. Estos fueron resumidos hasta con 12,6 % como el valor calculado de la tasa global de incidencia hasta el 2010 por la revisión de Xía y cols., cifra ligeramente superior a la nuestra, pese a que en su publicación si se incluyen estudios con esquemas de TB MDR (36). En este mismo país el último estudio sobre este tema publicado el año 2017 por Hu y cols. presenta una incidencia de RAFA de 16.5% de los 644 pacientes evaluados (43). Como podemos observar en ambos casos la proporción de pacientes comprometidos con RAFA supera a los encontrados en nuestro estudio, aunque persiste dentro del rango antes descrito. Esto probablemente se deba a que la notificación de casos no involucra muchas veces los casos leves, dando en nuestro caso cifras menores.

En Irán y según la revisión de Kargar y cols., hasta un 30.5% de la población presentó RAFA en esquemas para tuberculosis sensible, con una tasa de 1.9 reacciones por paciente (55), siendo este valor muy superior al encontrado en este estudio. Probablemente se deba a que el estudio de Kargar y cols. incluyó pocos estudios al final del proceso de selección, pues la mayoría no tenía los criterios metodológicos adecuados, quedándose con aquellos que eran más exigentes con las definiciones y las notificaciones de los casos, explicando esto la alta cifra en detección. Finalmente, en el estudio de Farazi y cols. en la India se evidenció una alta tasa de eventos adversos (464 en 940 pacientes), aunque con la gran mayoría siendo de índole leve (82.4%) y con las molestias gastrointestinales como primera manifestación de RAFA (47). En nuestro estudio no obstante la proporción de eventos adversos leves fue muy inferior (22.2% comparado con 82.4%), debiendo considerar probablemente la existencia de un subregistro de los eventos adversos leves en nuestra población, donde probablemente sean no comunicados al personal de salud o tratados de forma sintomática por cada paciente sin evaluación médica. Una similitud hallada en el mismo estudio de Farazi con el nuestro es el tiempo de presentación, pues encuentra que la mediana de días de tratamiento en los que se desarrolla el efecto adverso es de 19, con un valor mínimo de 4 y un máximo de 80 días. Esto enfoca las reacciones adversas al esquema para TB sensible en la primera fase y particularmente en los primeros 20 días, donde se administran 18 dosis según el esquema que desarrolla en nuestro país. No es de sorprender por lo tanto que la media de dosis en que se desarrolla las RAFA en nuestro estudio sea de 34.61 dosis (± 4.548). Esto se aprecia en la función de riesgo de desarrollar RAFA y nos habla de la similitud de nuestro estudio con este importante antecedente.

Un alto porcentaje de nuestros pacientes fueron hospitalizados al momento del diagnóstico, lo que catalogamos en nuestro estudio como RAFA moderada (severa si incluye riesgo de vida o déficit orgánico permanente). Debido a esto el mayor porcentaje de las RAFA fueron catalogadas las moderadas llegando hasta el 66%. Tras la hospitalización se modificó el tratamiento final en 8 de los pacientes, siendo el 44% ($IC_{95\%} = 24.6\% - 66.3\%$) de los pacientes que presentaron RAFA. Este porcentaje es inferior al que se observa en otros estudios como el de Shang y cols., donde hasta un 69% de los pacientes requirieron modificar su tratamiento tras el evento (41). En el estudio de Wu y cols., donde se analizó solo la función hepática y su monitoreo durante el tratamiento para TB sensible en pacientes con disfunción hepática previa, se evidenció que 23% de los pacientes tuvo que interrumpir el tratamiento, siendo definitiva esta modificación hasta en 10% de los casos, cifra inferior a lo observado en nuestro estudio (42).

Uno de los casos graves evidenciados en nuestro estudio fue debido a disfunción hepática (5.55%, $IC_{95\%} = 1\% - 25.8\%$). El mismo estudio de Wu y cols. encontró que hasta 20 del total de sus casos (7.32 %) requirieron hospitalización por la gravedad, siendo mortal en 2 casos (42). Nuestra proporción de casos graves fue ligeramente menor a la de dicho estudio, aunque no representa una gran diferencia. Afortunadamente no hubo decesos debido a los efectos adversos en el tratamiento.

Las diferencias en las tasas de gravedad probablemente estén asociadas a la definición de gravedad que acompañó nuestro estudio, donde se requería el compromiso vital o de disfunción orgánica para catalogarlo como grave, mientras que la definición de gravedad en los estudios de hepatitis inducida por medicamentos depende de los valores de transaminasas. Pese a estas diferencias, el pronóstico fue similar en ambos grupo, con bajas tasas de mortalidad.

La hepatitis debida al tratamiento antituberculoso ha sido el evento adverso más común encontrado no solo en nuestro estudio sino también en otros provenientes de diversas regiones. Además, un grupo importante de estudios se ha enfocado en la hepatitis inducida por medicamentos más que en la totalidad de RAFA, mostrando resultados semejantes. Ambos tipos de análisis provienen en su mayoría de la región asiática (Irán, China, Taiwán, Turquía), aunque también existen reportes en nuestra región.

En China el estudio de Shang y cols. realizado el año 2011 evaluó la incidencia de hepatitis inducida por medicamentos en 4304 pacientes en tratamiento para TB sensible, encontrando una incidencia de 2.55%, valor inferior al encontrado en nuestro estudio. De los 106 casos con este diagnóstico, 74 cambiaron su tratamiento antituberculoso (69%), la mayoría interrumpiendo el tratamiento y reemplazando la droga. Este estudio mostró una tasa de modificación del tratamiento más alta que la nuestra y que además significaron un aumento de hasta 9 veces el riesgo de fracaso en el tratamiento (41). Resultado semejante obtuvieron Xiang y cols. con el análisis de 2244 pacientes a través de un estudio transversal donde observaron que 89 de ellos presentaron daño hepático inducido por el tratamiento antituberculoso (3.9%) (44). Esta cifra se asemeja más a la tasa de daño hepático obtenida por nuestro estudio de 4.54% ($IC_{95\%} = 2.32\% - 8.31\%$). La tasa más alta de daño hepático se ha observado en el reciente estudio de Hu y cols., ya antes mencionado, donde hasta el 10.6% de los pacientes del estudio presentaron hepatitis inducida por medicamentos, siendo la principal razón de RAFA en pacientes con tratamiento para TB sensible (43).

En un estudio prospectivo realizado en Taiwán enfocado en el desarrollo de hepatitis durante el tratamiento antituberculoso, se ha encontrado tasas de hepatitis superiores a nuestro estudio (16.1%), pero

comparables al resto de la región (45). En la revisión hecha en el año 2014 sobre la literatura iraní al respecto del tema, se encontró que la hepatitis es la reacción adversa más reportada entre 21 estudios distintos con tasas de hepatitis que variaron entre 2.5 a 45.3%, esta variabilidad probablemente esté asociada a que 3 estudios incluían tratamientos para TB MDR (55). Otra referencia es el estudio de toxicidad realizado el año 2012 por Babalik y cols. donde un 7.3 % de pacientes desarrolló hepatotoxicidad ante el tratamiento antituberculoso. Además este estudio reportó que los eventos se dieron en promedio el día 20 del tratamiento (56), siendo esto inferior a nuestro reporte, donde los eventos han sido vistos alrededor de la dosis 34, que representa la sexta semana de tratamiento.

En nuestra región, el reporte de Zaverucha-do-Valle y cols. sobre hepatotoxicidad se realizó mediante una cohorte retrospectiva al igual que la presente tesis; encontrando entre 131 pacientes, 52 con desarrollo de hepatotoxicidad (39.7%). Además, la mayoría de los pacientes que desarrollaron esta complicación (33 de los 52) lo hicieron antes del día 30 de tratamiento al igual que en nuestro caso (57). Muy probablemente las diferencias relacionadas a la incidencia de la hepatotoxicidad con este estudio están asociadas a la alta tasa de pacientes con infección por VIH, VHB y VHC (47.3, 30.4 y 7.2 % respectivamente).

En México, Covarrubias y cols. evaluaron esquemas de tratamiento tanto para TB sensible como resistente a través de un estudio retrospectivo en pacientes que desarrollaron RAFA. El daño hepático debido al tratamiento antituberculoso persistió como principal RAFA incluso ante esquemas de mayor complejidad, presentándose en 48 de los 60 pacientes afectados (82.8%). Esta es una tasa más elevada que la de nuestro estudio, aunque esto puede explicarse al estar involucrados

esquemas más complejos y provenir estos registros de un centro de referencia (49).

La gran similitud que guardan todos los estudios antes mencionados al señalar al hígado como el principal afectado por el tratamiento antituberculoso responde a los componentes de la terapia de primera línea, que posee tres fármacos con reconocida capacidad hepatotóxica: rifampicina, pirazinamida e isoniazida (34,35,40), lo que ha motivado muchos estudios enfocados solo en este aspecto. Es por ello además que desde los primeros esquemas la hepatitis inducida por drogas es una de las mayores posibilidades como evento adverso, hecho apoyado también por los resultados de esta tesis.

Otra de las afecciones más comunes que se suelen encontrar son las molestias gastrointestinales, que incluyen una serie de síntomas como: dolor abdominal (generalmente epigástrico), vómitos y/o náuseas y diarrea. El cuadro es más común al inicio de la terapia y es de importancia su observación pues estos mismos síntomas pueden confundirse con los causados por la toxicidad hepática (30). Por ello, para el diagnóstico de desorden gastrointestinal debido al tratamiento antituberculoso en cada registro se observó el análisis de enzimas hepáticas.

Estos síntomas son muy frecuentemente observados, con una gran variedad de reportes, con tasas entre 2% hasta 35% (49,55,58,59). Poseen además una severidad variable pudiendo ser tratado de modo sintomático en algunas ocasiones mientras que en otras raras oportunidades puede ser una reacción severa que obligue a la suspensión del fármaco (37). Tanto la isoniazida, la rifampicina y etambutol pueden ocasionar este cuadro, por lo que atribuirselo a un fármaco en específico no suele ser posible (33,60). Nuestro estudio también encontró una alta tasa de trastornos gastrointestinales (33.3% del

total de reacciones $IC_{95\%} = 16.8\% - 56.3\%$). Como ya se mencionó, existe una alta variabilidad de su manifestación entre distintas poblaciones y estudios, en esto probablemente intervengan muchos factores agregados como la alimentación, el consumo de otros fármacos, la ingesta de alcohol, la administración y vehículo del fármaco, etc. Otro aspecto a considerar es la posibilidad de que las reacciones leves puedan estar siendo sudiagnosticadas o subregistradas, puesto que el estudio de Farazi y cols. a la vez que determinó una alta tasa de reacciones adversas como síntomas digestivos (22.2%), también constató que la amplia mayoría de estas son leves (91.9%). La proporción de los eventos leves en nuestro caso dista bastante de la de su estudio (22.2% contra 82.4%), por lo que sospechamos que la mayor parte de los eventos adversos leves que se han observado en este estudio, que se dan en un buen número en cuanto a las molestias gastrointestinales no están siendo visualizadas por nuestro estudio, probablemente porque depende de registros secundarios.

En una frecuencia inferior se encuentran las reacciones dermatológicas, que se desarrollaron como un suceso raro durante la presente investigación, identificándose solo 1 caso. Al igual que se menciona en la literatura sobre el tema, el evento adverso dermatológico acontecido fue el prurito. Reacciones como el síndrome Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica son bastante más raras, por lo que no sorprende que no se manifestaran en ninguno de nuestros pacientes (61). Las reacciones tipo rash o prurito pueden darse por cualquiera de los medicamentos del esquema aunque la rifampicina y la isoniazida son los fármacos que más se asocian al desarrollo de erupciones entre los fármacos de primera línea (62).

No obstante, la baja frecuencia encontrada en esta reacción contrasta con los números obtenidos por Covarrubias y cols., donde se encontró 4

pacientes con prurito (6.7%), 4 con urticaria (6.7%) y uno con síndrome de Stevens Johnson (SEJ) (1.7%) (49). Tanto la cantidad de casos como la naturaleza de los mismos difieren de lo encontrado en este estudio, aunque se puede intuir que esa diferencia está asociada a la inclusión de pacientes con medicación MDR, pues además de ser una reacción posible con medicamentos de primera línea, el uso de cicloserina y fluoroquinolonas aumenta la probabilidad de reacciones graves como el SEJ (62,63). El estudio de Farazi y cols. mostró una proporción mucho mayor (15.8%) de estos eventos, pese a incluir solo pacientes en tratamiento para TB sensible. En este caso la diferencia podría atribuirse a un subregistro de las reacciones leves, puesto que la gran mayoría de las reacciones descritas por Farazi fueron catalogadas de dicho modo (73.3%), alcanzando un 11.2% sobre el total de pacientes tratados, muy por encima de nuestros valores (47). Pese a esta diferencia la revisión de Kargar y cols. identificó al rash y al prurito como eventos altamente comunes en la literatura, con rangos de incidencia entre 0.5 % al 16.92% (55), semejantes a lo encontrado en nuestro estudio.

Encontramos 1 paciente que presentó alteración hematológica. Este tipo de reacciones no son frecuentes pero se conocen y se han descrito plenamente en la literatura médica, la mayoría asociadas al uso de rifampicina. Podemos mencionar por ejemplo a la anemia hemolítica, que se manifiesta clínicamente como anemia e ictericia, siendo su momento de su inicio variable pudiendo llegar a ser fatal (35,63). Otra complicación asociada a la rifampicina es la trombocitopenia (64,65). La reacción petequial posterior a trombocitopenia inducida por rifampicina es un evento raro que puede catalogarse tanto como una reacción dermatológica como hematológica y debido a su baja incidencia se manifestó en solo 1 caso (0.6%, IC_{95%} = 0.1% - 3.1%) a lo largo de nuestro año de seguimiento. El estudio de Covarrubias encontró anemia en 46 de

los 60 pacientes, aunque no especifica la naturaleza de esta en sus resultados. Además encontró leucopenia en 31 de los pacientes y trombocitopenia en 28 (49). El estudio de Farazi en cambio encontró solo 7 pacientes con RAFA hematológicas, que representan solo el 1.2% de los pacientes (47). Por el contrario, en la revisión de Hu no hubo anemias reportadas, siendo la trombocitopenia y la leucopenia los eventos hematológicos reportados (2.5% y 3.3% respectivamente) (43). Las diferencias entre estos hallazgos parecen estar más en relación con la complejidad de los tratamientos estudiados, pues el estudio de Covarrubias emplea fármacos para TB tanto resistente como sensible. Es por ello que probablemente nuestra baja tasa de reacciones hematológicas se asemeja más con los dos estudios finales.

Eventos como artralgias y cefaleas se encontraron en nuestro estudio con una frecuencia baja, inferior a los reportados previamente (poliatralgias: 1 caso, 0.6%, $IC_{95\%} = 0.1\% - 3.1\%$). Por ejemplo el desarrollo de artralgia ha mostrado tasas de incidencia desde 0.5% hasta 66% (41,47,55,58), aunque también está ausente en muchos reportes de RAFA. La cefalea tiene un patrón semejante, con tasas de incidencia altamente variables, entre 2.5% hasta 58.7% (41,55,58,59). La diferencia entre los distintos valores de incidencia de ambos efectos, tanto entre sí como con nuestro estudio, probablemente se deba a que estos eventos adversos suelen ser leves. Esto lleva a que los pacientes ingieran medicamentos sintomáticos, con lo que la molestia termina siendo soslayada y subregistrada.

Uno de los pacientes desarrolló compromiso de la sensibilidad en miembros inferiores compatible con neuropatía periférica (0.6%, $IC_{95\%} = 0.1\% - 3.1\%$). Esta reacción de neurotoxicidad es posible durante el tratamiento antituberculoso y está relacionada principalmente a la interacción con la vitamina B6. Se presenta mayormente con isoniazida, etionamida y cicloserina. En pacientes con baja dieta de vitamina B6

aumenta el riesgo, por lo que es recomendable mejorar su consumo especialmente en pacientes con compromiso nutricional y que reciben isoniazida durante el tratamiento (66,67). En nuestro estudio fue considerada como una reacción moderada, que obligó a la modificación de la terapia.

La ototoxicidad es un componente que resalta más en la sintomatología del paciente, comprometiendo su audición o equilibrio. Se presenta comúnmente ante el uso de aminoglucósidos, con tasas de entre 12 a 46% (49,55,58). Probablemente debido a su baja incidencia requiera una mayor cantidad de pacientes para observarse.

En cuanto a los factores asociados, la edad se ha observado relacionada al desarrollo de efectos adversos debido daño hepático incluso en el tratamiento de tuberculosis latente (68). A través de un estudio de caso control realizado en la región de Quebec, se observó que incluso la administración aislada de isoniazida o rifampicina está asociada a daño hepático que requiere hospitalización, especialmente en adultos mayores de 65 años. Esta asociación probablemente se deba al deterioro de la función hepática y renal asociado a la edad, así como a la mayor cantidad de fármacos consumidos por el paciente anciano, lo que aumenta las interacciones. La hepatotoxicidad por ejemplo se mostró asociada también con la edad en la revisión de Forget y Menzies, donde se estratificó la incidencia de este evento según cuatro grupos etarios, siendo la menor de 0.8 casos por 1000 habitantes en personas menores a 19 años y la mayor incidencia se dio en mayores de 54 años con 31 por cada 1000 habitantes (33).

En India el estudio caso control de Singla R. y cols. encontró que la edad y el mal estado nutricional eran factores asociados al desarrollo de RAFAS hepatotóxicas (46). Farazi y cols. dividieron a la población según los pacientes fueran mayores o menos de 50 años y encontraron un

aumento del riesgo en los pacientes de edad más avanzada (OR = 1.99) (47). Pese a estos antecedentes en nuestro estudio no se encontró a la edad como un factor asociado a RAFA. Una de las posibles explicaciones al respecto es el tratamiento que le dimos a la variable, manteniendo su continuidad como variable y no categorizándola como muchos estudios, lo que podría originar asociaciones debidas a la agregación de variables (69).

En relación al sexo, nuestro estudio identificó una menor tasa de RAFA en mujeres comparadas con hombres. Esto contradice algunos hallazgos como el estudio de Farazi et al. que haya un resultado de RAFA mayor entre mujeres (47). Es probable que estas diferencias se deban a condiciones socioeconómicas asociadas a los sexos en Irán comparados con las del Perú. Probablemente las diferencias entre sexo masculino y femenino vayan más allá de lo biológico e incluyan diversas variables sociodemográficas en ambos países. Por ejemplo, en nuestro país los habitantes varones tienen mayores tasas de alcoholismo (70). Este efecto también puede atribuirse a la tasa de varones en tratamiento para TB en nuestro estudio pues eran la mayor parte de la población (75.6%).

Diversos estudios han intentado asociar el aspecto nutricional al desarrollo de RAFA. Una de las principales dificultades relacionadas con este evento ha sido la dificultad para evaluar el aspecto nutricional, siendo diversas las variables consideradas. Por ejemplo en el estudio de Sun y cols. que evaluó factores asociados al desarrollo de hepatitis inducida por drogas antituberculosas, el hallazgo basal de la hipoalbuminemia fue un factor independiente a la presencia de cirrosis para el desarrollo de hepatitis. En este estudio también se pudo apreciar que la alteración de la función hepática basal leve es ya un factor de riesgo muy importante (45).

Conclusión semejante se encuentra en el estudio de Singla y colaboradores, donde se evaluaron más variables relacionadas al aspecto nutricional, como el IMC, la circunferencia braquial y las proteínas y albúminas basales en sangre. Una albúmina < 3.5 g/dl en sangre y una circunferencia braquial < 20 cm fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de RAFA hepáticas (hepatitis inducida por drogas) (46).

En nuestro país cabe destacar el reporte hecho el año 2011 por Chung-Delgado y cols. a través de un estudio caso control que buscó determinar las asociaciones a las RAFA en San Juan de Miraflores y Villa María del Triunfo, encontrando una asociación positiva entre la edad avanzada, la anemia, la obesidad, el tabaquismo y la medicación para TB MDR, llamando la atención la ausencia de la infección por VIH como factor de riesgo. Por la naturaleza del estudio no se pudo obtener valores para la incidencia (38). En la línea de este estudio, nuestra asociación más significativa fue la relacionada a la Hemoglobina basal, mostrando que cada punto de hemoglobina basal de diferencia al inicio de tratamiento representa una disminución del riesgo, por lo que coincide con el estudio de Chung-Delgado al relacionar la anemia con el aumento del riesgo de RAFA. Pese a esto, en el análisis del IMC no hubo hallazgos significativos que permitieran una conclusión, como sí ocurrió en dicho estudio. Es importante notar que la población evaluada durante este año fue menor que la cantidad de pacientes evaluada en dicho estudio, que seleccionó como casos de RAFA a pacientes diagnosticados entre los años 2005 a 2010, lo que permitió un mayor número de casos. Otro aspecto relacionado la diferencia entre dichos hallazgos y los nuestros puede ser el modo en que se trabajó la variable. En nuestro caso el IMC fue considerado de forma cuantitativa, en lugar de categorizarlo como en el estudio mencionado.

Todos estos hallazgos probablemente nos hablen de la importancia del estado basal del paciente y que la gravedad del mismo al inicio del tratamiento debido a otras condiciones clínicas (comorbilidades, alimentación, estilo de vida, la gravedad de la TB) juega un rol importante en el posible éxito o fracaso del tratamiento.

Un 6.8 % (IC95% = 3.9% - 11.5%) de la población tuvo coinfección por VIH/SIDA, cifra semejante a otros estudios de incidencia donde se ha observado tasas de 5.7% (45). La presencia de coinfección por VIH se mostró asociada en un inicio al desarrollo de RAFA en nuestro primer análisis. Esto no es atribuible al número incrementado de dosis puesto que se calculó el riesgo relativo según la tasa de incidencia, que controla el número de dosis como factor. Sin embargo esta primera asociación pasó luego al modelo multivariado donde perdió significancia, probablemente debido a que se presentó muy asociada a mal estado de los pacientes, con la consecuente anemia en algunos casos severa. Sin embargo esto no descarta la importancia que tiene la infección por VIH en sí en el desarrollo de RAFA, puesto que otros estudios han visto la importancia de esta infección en el desarrollo de RAFA y podría ser que en nuestro caso la población es insuficiente para apreciar un riesgo adicional para el desarrollo de RAFA. Una de las causas que contribuyen a este hecho es el tratamiento antirretroviral, con varias drogas que poseen metabolismo hepático (71).

Por ejemplo y según describen Yimer y cols. el riesgo de hepatotoxicidad aumenta incluso en pacientes asintomáticos con coinfección VIH/SIDA en tratamiento antituberculoso, siendo el riesgo entre los que no toman tratamiento antituberculoso hasta un 60% menos (72). En otro estudio del mismo autor, describe a la coinfección y la gravedad de la enfermedad como parte del riesgo para desarrollar daño hepático inducido por medicamentos (73). Esto nos regresa a nuestra

reflexión previa sobre el análisis de la condición del paciente al momento del tratamiento, pues parece ser gravitante en el futuro del mismo. Pese a esto la recomendación actual prioriza el tratar al paciente tanto con esquema retroviral y tratamiento antituberculoso, y proponiendo una vigilancia cercana y estricta (74).

El análisis de la hepatitis B estuvo condicionado al registro, pues no es obligatorio en el desarrollo de los exámenes basales. Esta dificultad también la reconoce el estudio de Chung-Delgado y cols., donde pese a conocer la importancia de los virus hepatotropos en el desarrollo de RAFA, se ve limitado por los datos no consignados (38). Es difícil evaluar cuanto riesgo representa en sí el estar frente a este desconocimiento sobre la coinfección con virus hepatotropos, puesto que se ha observado como uno de los condicionantes más asociados con el desarrollo de RAFA de índole hepatotóxico (45,74,75) Pese a ello, no conocemos la distribución de estas enfermedades entre los pacientes de tuberculosis en nuestra localidad. Con los pocos datos consignados se observó una asociación inicial positiva con el desarrollo de RAFA, pero luego fue no significativo en el desarrollo del modelo multivariado.

Eventos como el consumo de alcohol y de drogas han sido ampliamente descritos como causantes de interacciones medicamentosas y estar asociados a hepatotoxicidad (30,76,77). Además, estos desórdenes suelen acompañarse de malnutrición y déficits vitamínicos importantes, lo que puede ayudar al desarrollo de reacciones hepatotóxicas o de neurotoxicidad (30). Por desgracia, eventos como estos son difíciles de evaluar en un estudio de fuente secundaria como es este, e incluso un estudio prospectivo tendría dificultades para recabar la información por el componente social que en ocasiones implica el referirse al alcoholismo y la drogadicción. Evaluar estas variables como declaraciones propias incluye un posible sesgo en la medición no fácil de superar.

En este estudio también se agregó el consumo de medicamentos analgésicos, antiinflamatorios y de metformina (dado la creciente infección TB/diabetes). Lo primero debido a la importante cantidad de reacciones de índole gastrointestinal que bien podrían ser exacerbadas o facilitadas por el consumo de estos medicamentos (30,60). El análisis de la metformina se debe al metabolismo hepático de la metformina, sus reacciones adversas gastrointestinales y a la creciente concomitancia entre TB y Diabetes Mellitus (78). Ambos hechos al igual que otros han sido referidos en distintos momentos de la evaluación médica o de enfermería o nutrición del paciente, por lo que no obedecen a una observación directa del hecho, pudiendo estar sesgados.

7 Limitaciones

La principal limitación del estudio está relacionada con la necesidad de requerir a una fuente secundaria para obtener sus datos. Esto ocasiona que no se puede estandarizar el proceso de medida de las variables. Pese a esto lo esquematizado del tratamiento antituberculoso por parte del MINSA, que incluye tanto medición basal como posteriores, lo que permite desarrollar un estudio de seguimiento.

Algunas variables han sido incluidas pese a no contar con medición en todos los pacientes porque su evaluación no forma parte de la normativa vigente. Particular importancia tiene la infección por virus de hepatitis B y C, que se ha visto en antecedentes como factor relacionado y que lastimosamente no posee valor de diagnóstico en todos los sujetos de nuestro estudio.

En el caso de las variables de origen serológico existe una mayor confianza que las que se registran como producto de la anamnesis. Además éstas últimas no ofrecen un dato fino sobre su magnitud e intensidad (informar, por ejemplo, cuántas veces se recibe otra medicación, cantidad en gramos de alcohol consumida por un lapso de tiempo, etc.). Pese a estas limitaciones, durante el presente estudio se ha observado que las variables que parecen tener un rol más importante para predecir el desarrollo de RAFA no son las percibidas y/o declaradas

por el paciente (consumo de alcohol, drogas, medicamentos), aunque esto podría ser consecuencia de la falta de precisión en la medida de estas variables.

8 Conclusiones

1. La tasa de incidencia de las RAFA durante el estudio ha sido un evento no frecuente 10.2%. Las cifras concuerdan además con los esquemas de tratamiento incluidos en este estudio y diseñados para tuberculosis sensible, lo que disminuye la cantidad de fármacos y el riesgo de RAFA comparado con el uso de fármacos de segunda línea.
2. La mayoría de las RAFA reportadas fueron hospitalizadas aunque no representaron un riesgo inmediato de la vida del paciente por lo que se les clasificó como RAFA de severidad moderada (13 de 18 los pacientes afectados o 72.2% de las RAFA). Además, no hubo fallecimiento debido a RAFA durante el seguimiento.
3. Las reacciones gastrointestinales fueron la segunda manifestación de RAFA más frecuente (33.3% del total de RAFA) después de las hepatotóxicas (44% del total de RAFA).
4. Contrario a lo esperado, el análisis del IMC, la edad no reflejaron hallazgos significativos. Esta diferencia puede deberse a que fueron operacionalizadas de forma continua, a diferencia de experiencias previas.
5. La hemoglobina basal sí se ha mostrado asociado de manera significativa con el desarrollo de RAFA tras el análisis multivariado

[RR = 0.569, IC_{95%} = 0.414 – 0.779]. Cada unidad de hemoglobina al inicio del tratamiento representa una disminución de 43.1% del riesgo de desarrollar RAFA en los pacientes. Podemos interpretar que probablemente más que ser un factor causal se encuentre correlacionado con otras variables que influyen en el desarrollo de RAFA, variables que se ven afectadas por una mala situación nutricional o la carga de enfermedad(es) previa en el paciente y desencadenen en una anemia de origen multifactorial.

6. Aunque la coinfección por VIH y el VHB generan un aumento de riesgo según otros estudios, no se ha visto ese efecto en nuestro caso. Podría deberse esto también a que la cantidad de pacientes resultan insuficientes para evaluar estas asociaciones.
7. Ninguna sustancia o fármaco consumido entre los propuestos como factores de riesgo para desarrollar RAFA se ha mostrado asociado a dicho evento.

9 Recomendaciones

- a. Por los resultados vistos en este estudio y en concordancia con otros previos, la condición clínica de los primeros momentos tras el tratamiento parece ser un factor preponderante para el futuro del tratamiento. Sería conveniente conocer si algunas otras condiciones como la albúmina y los diámetros corporales (como se ha usado en otros estudios) pueden resumir igual o mejor la condición del paciente. Estas interrogantes quedan como sugerencia para posibles estudios a futuro.
- b. Aunque el sistema de salud ha organizado y estandarizado las evaluaciones de los pacientes con TB según la norma técnica, en la práctica los registros de la misma distan de estar ordenados, pues diversas historias fueron dejadas de lado por registros incompletos, y en aquellas que sí tenían los datos estos no siempre eran fáciles de localizar. Esto complica la obtención de respuestas que deberían ser más sencillas de lograr, para que estén más a la mano del personal de salud en general. Urge entonces una modernización del manejo de los datos, tanto para este tema como para otros relacionados a la tuberculosis.
- c. Sería razonable mejorar y estandarizar el diagnóstico de hepatitis B en futuros estudios, puesto que esta variable tendría un valor

importante en el desarrollo de RAFA que es difícil de estudiar dada la falta de información.

- d. Es recomendable realizar un estudio que busque las características y factores de la población con un seguimiento hacia adelante e incluir la medida de estas y otras variables que pudieran estar asociadas, puesto que algunas condiciones o características pueden estar siendo soslayadas por la costumbre de no evaluarlas nunca.
- e. Las variables relacionadas con la declaración del sujeto (consumo de fármacos y sustancias) son sin duda el punto más susceptible de sesgo en nuestro estudio, debido a que se originan del reporte que los pacientes hacen sobre sus consumos. Por lo tanto su medición no depende de los agentes de salud sino de los propios pacientes. Sería aconsejable que el diseño de un nuevo estudio mejore la medida de estas variables.

10 Bibliografía

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2017 [Internet]. 2017. 1-262 p.
Available from:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>
2. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. Lancet [Internet]. 2015;6736(15):1–17. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615001518>
3. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: Opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. Lancet. 2006;367(9514):926–37.
4. Havlir D V., Getahun H, Sanne I, Nunn P. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. JAMA - J Am Med Assoc. 2008;300(4):423–30.
5. Lawn SD, Bekker L-G, Middelkoop K, Myer L, Wood R. Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa: the need for age-specific interventions. Clin Infect Dis. 2006;42(7):1040–7.
6. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadglign S, Kibret KT. Association between

- HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1).
7. Center of Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis (TB) [Internet]. 2016. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/risk.htm>
 8. Lai CC, Lee MTG, Lee SH, Lee SH, Chang SS, Lee CC. Risk of incident active tuberculosis and use of corticosteroids. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(8):936–42.
 9. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):522–8.
 10. Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, Martin A. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;50(2):1700157. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00157-2017>
 11. Shidam UG, Roy G, Sahu SK, Kumar S V, Ananthanarayanan PH. Screening for diabetes among presumptive tuberculosis patients at a tertiary care centre in Pondicherry, India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(10):1163–8.
 12. Zhang X-L, Li S-G, Li H-T, Li G-X, Guo X-Y, Wang Y, et al. Integrating tuberculosis screening into annual health examinations for the rural elderly improves case detection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(7):787–91.
 13. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and Chronic Renal

- Disease. *Semin Dial*. 2003;16(1):38–44.
14. Thulstrup AM, Mølle I, Svendsen N, Sørensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect*. 2000;124(2):221–5.
 15. Lin Y-T, Wu P-H, Lin C-Y, Lin M-Y, Chuang H-Y, Huang J-F, et al. Cirrhosis as a Risk Factor for Tuberculosis Infection--A Nationwide Longitudinal Study in Taiwan. *Am J Epidemiol*. 2014;180(1):103–10.
 16. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: Evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(3):286–98.
 17. Patra J, Jha P, Rehm J, Suraweera W. Tobacco smoking, alcohol drinking, diabetes, low body mass index and the risk of self-reported symptoms of active tuberculosis: Individual Participant Data (IPD) meta-analyses of 72,684 individuals in 14 high tuberculosis burden countries. *PLoS One*. 2014;9(5).
 18. Lee C-H, Lee M-C, Shu C-C, Lim C-S, Wang J-Y, Lee L-N, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013;13(1):194. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-194>
 19. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, Williams BG, Mulder D, Hayes RJ, et al. HIV infection and silicosis: The impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. *Aids*. 2000;14(17):2759–68.
 20. Selwyn P, Hartel D, Lewis V, Schoenbaum E, Vermund S, Klein R, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug

- users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1989;320(21):545–50.
21. Deiss RG, Rodwell TC GR. Tuberculosis and Drug Use : Review and Update. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):545–50.
 22. Pevzner ES, Robison S, Donovan J, Allis D, Spitters C, Friedman R, et al. Tuberculosis transmission and use of methamphetamines in Snohomish County, WA, 1991-2006. *Am J Public Health*. 2010;100(12):2481–6.
 23. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:289.
 24. Bates MN. Risk of Tuberculosis From Exposure to Tobacco Smoke. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):335.
 25. Dobbins C, Marishta K, Kuehnert P, Arbisi M, Darnall E, Conover C, et al. Tuberculosis outbreak associated with a homeless shelter - Kane County, Illinois, 2007-2011. [Internet]. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2012. 186-9 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437912>
 26. Beggs CB, Noakes CJ, Sleigh PA, Fletcher LA, Siddiqi K. The transmission of tuberculosis in confined spaces: An analytical review of alternative epidemiological models. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(11):1015–26.
 27. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine. *N Engl J Med*. 2012;367(10):931–6.
 28. Schluger NW. Epidemiology and molecular mechanisms of drug-resistant TB [Internet]. *UptoDate*. 2017 [cited 2018 Jan 3]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-molecular->

29. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 2010. 147 p.
30. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):853–67.
31. Ministerio de Salud. Direccion General de Salud de las Personas. Norma técnica de salud para la Atención integral de las personas afectadas por Tuberculosis. 2013.
32. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(8):745–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1200894>
33. Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(2):231–49.
34. Drew RH, Sterling TR. Antituberculous drugs: An overview [Internet]. *UptoDate*. 2017 [cited 2018 Jan 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/antituberculous-drugs-an-overview?source=history_widget#H1340042691
35. Arbex MA, Varella MDCL, Siqueira HR De, Mello FAF De. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: First-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36(June):626–40.
36. Xia YY, Hu DY, Liu FY, Wang XM, Yuan YL, Tu DH, et al. Design of the

- anti-tuberculosis drugs induced adverse reactions in China National Tuberculosis Prevention and Control Scheme Study (ADACS). *BMC Public Health*. 2010;10(Cdc):267.
37. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(11):1472–7.
38. Chung-Delgado K, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, Velez-Segovia E, Soria-Montoya A, Nuñez-Garbin A, et al. Factors associated with anti-tuberculosis medication adverse effects: A case-control study in Lima, Peru. *PLoS One*. 2011;6(11):1–5.
39. WHO. Use of high burden country lists for TB by WHO in the post-2015 era. WHO Press. 2015;(April):19.
40. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935–52.
41. Shang P, Xia Y, Liu F, Wang X, Yuan Y, Hu D, et al. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) in China. *PLoS One*. 2011;6(7):1–7.
42. Wu S, Xia Y, Lv X, Zhang Y, Tang S, Yang Z, et al. Effect of scheduled monitoring of liver function during anti-Tuberculosis treatment in a retrospective cohort in China. *BMC Public Health* [Internet]. *BMC Public Health*; 2012;12(1):454. Available from: [BMC Public Health](#)
43. Hu X, Zhang M, Bai H, Wu L, Chen Y, Ding L, et al. Antituberculosis Drug-Induced Adverse Events in the Liver, Kidneys, and Blood: Clinical Profiles and Pharmacogenetic Predictors. *Clin Pharmacol Ther*.

2017;0(0):1–9.

44. Xiang Y, Ma L, Wu W, Liu W, Li Y, Zhu X, et al. The incidence of liver injury in uyghur patients treated for TB in Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China, and its association with hepatic enzyme polymorphisms NAT2, CYP2E1, GSTM1 and GSTT1. *PLoS One*. 2014;9(1):1–8.
45. Sun HY, Chen IL, Gau CS, Chang SC, Luh KT. A prospective study of hepatitis during antituberculous treatment in Taiwanese patients and a review of the literature. *J Formos Med Assoc [Internet]. Formosan Medical Association & Elsevier*; 2009;108(2):102–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60040-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60040-1)
46. Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B, et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res*. 2010;132(7):81–6.
47. Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Keshavarz S. Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients. 2014;2014.
48. Muñoz-Torrico M, Caminero-Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, et al. La diabetes se asocia con reacciones adversas graves en la tuberculosis multirresistente. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(5):245–50.
49. Covarrubias-López TMD, Laniado-Laborín R. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir*. 2016;75(2):149–54.
50. Palmero D, Cruz V, Museli T, Pavlovsky H, Fernandez J, Waisman J. Reacciones adversas a farmacos en tuberculosis multirresistente. *Medicina (B Aires)*. 2010;70(5):427–33.

51. Navarro C, Rueda J, Mendoza J. Factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes con TB. *Cienc y Cuid* [Internet]. 2013;10:19–27. Available from: <http://revistas.ufps.edu.co/ojs/index.php/cienciaycuidado/article/view/275/292>
52. Morales S, Ramos W, Vilchez R, Perez J, Alvarado M. Effectiveness and safety of the schedules of short and long term treatment for tuberculous meningoencephalitis at two hospitals of Lima--Peru. *Neurologia* [Internet]. Elsevier; 2011;26(4):220–6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med7&AN=21163196%5Cnhttp://sfx.library.cdc.gov/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:21163196&id=10.1016%2Fj.nrl.2010.07.011&issn=0213-4853&isbn=&volume=26&issue=4&spage=220&pages=220-6&date=2011>
53. Griffin JP. The cost of adverse drug reactions. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1997;16(2):75–8.
54. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34(2):299–310.
55. Kargar M, Mansouri A, Hadjibabaie M, Javadi M, Radfar M, Gholami K. Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(7):875–91.
56. Babalik A, Arda H, Bakirci N, Ağca S, Oruç K, Kiziltaş Ş, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks.* 2012;60(2):136–44.
57. Zaverucha-Do-Valle C, Monteiro SP, El-Jaick KB, Rosadas L a., Costa MJM, Quintana MSB, et al. The role of cigarette smoking and liver

- enzymes polymorphisms in anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Brazilian patients. *Tuberculosis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;94(3):299–305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2014.03.006>
58. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, Leimane V, Pasechnikov AD, Tupasi TE, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(11):1382–4.
 59. Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: A randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(5):1091–101.
 60. Zumla A, Chakaya J, Centis R, D’Ambrosio L, Mwaba P, Bates M, et al. Tuberculosis treatment and management—an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2015;3(3):220–34. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260015000636>
 61. Khan S, Andries A, Pherwani A, Saranchuk P, Isaakidis P. Patch-testing for the management of hypersensitivity reactions to second-line anti-tuberculosis drugs: A case report. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):1–5.
 62. Marcos Abdo Arbex, Varella MDCL, Siqueira HR De, Mello FAF De. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36(June):641–56.
 63. Neumología SP de. Manual de Manejo de Reacciones Adversas a

Fármacos Antituberculosis. 2008.

64. Agrawal a., Gutch M, Jain N, Singh a. Do not miss rifampicin-induced thrombocytopenic purpura. *Case Reports*. 2012;2012(feb25 1):bcr1220115282-bcr1220115282.
65. Bansa R, Sharma PK, Sharma A. A case of thrombocytopenia caused by rifampicin and pyrazinamide. *Indian J Pharmacol*. 2013;45(4):405–7.
66. Drew RH. Isoniazid: An overview [Internet]. UptoDate. 2017 [cited 2018 Jan 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/isoniazid-an-overview>
67. National Institutes of Health. Vitamin B6: Recommended intakes [Internet]. [cited 2018 Jan 8]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/#h2>
68. Smith BM, Mph KS, Bartlett G, Menzies D. Adverse events associated with treatment of latent tuberculosis in the general population. *Can Med Assoc J*. 2011;183(3):173–9.
69. Malinas G, Bigelow J. Simpson’s Paradox [Internet]. Fall 2016. Zalta EN, editor. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. Metaphysics Research Lab, Stanford University; 2016. Available from: <https://plato.stanford.edu/entries/paradox-simpson/>
70. Fiestas F. Reducing the burden of disease caused by alcohol use in Peru: evidence- based approaches. *Reduciendo la carga Enferm generada por el Consum alcohol en el Peru propuestas basadas en evidencia* [Internet]. 2012;29(1):112–8. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&N EWS=N&AN=22510916>

71. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein D, Albanese AP, et al. Antituberculosis Drug – induced Hepatotoxicity The Role of Hepatitis C Virus and the Human Immunodeficiency Virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1871–6.
72. Yimer G, Aderaye G, Amogne W, Makonnen E, Aklillu E, Lindquist L, et al. Anti-tuberculosis therapy-induced hepatotoxicity among Ethiopian HIV-positive and negative patients. *PLoS One*. 2008;3(3):1–5.
73. Yimer G, Gry M, Amogne W, Makonnen E, Habtewold A, Petros Z, et al. Evaluation of patterns of liver toxicity in patients on antiretroviral and anti-tuberculosis drugs: a prospective four arm observational study in ethiopian patients. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(4):e94271. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3979833&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
74. Gengiah T, Gray A. Initiating antiretrovirals during tuberculosis treatment: a drug safety review. *Opin Drug Saf* [Internet]. 2011;10(4):559–74. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14740338.2011.546783>
75. Lee BH, Koh W, Choi MS, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Inactive Hepatitis B Surface Antigen Carrier State and Hepatotoxicity During Antituberculosis Chemotherapy Inactive Hepatitis B Surface Antigen Carrier State and Hepatotoxicity During Antituberculosis Chemotherapy *. *Chest*. The American College of Chest Physicians; 2007;127(4):1304–11.
76. Secretariat A, WHO FHI. Drug interactions Treatment and Care for HIV-Positive Injecting Drug Users. 2007. p. 30.
77. Lindsey WT, Stewart D, Childress D. Drug interactions between common illicit drugs and prescription therapies. *Am J Drug Alcohol Abuse*.

2012;38(4):334–43.

78. Lo H-Y, Yang S-L, Lin H-H, Bai K-J, Lee J-J, Lee T-I, et al. Does enhanced diabetes management reduce the risk and improve the outcome of tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(3):376–82.

11 Anexos

A continuación, se adjunta la Ficha de inscripción de datos y la copia del permiso para realizar el estudio de investigación emitida por la Oficina de Apoyo a la Investigación (OADI) del HNDAC.

Ficha de recolección de datos

1. HC _____

2. ID. _____

3. Sexo Femenino

Masculino

4. Edad ____ años

5. Hemoglobina basal _____

6. Talla _____ cm

7. Peso basal: _____ kg

8. Infección por VIH

SI

NO

Esquema TARGA

SI:

NO

9. Infección por virus hepatotropos

VHB

SI

Dx antes del tratamiento / Durante el tratamiento

NO

VHC

SI

Dx antes del tratamiento / Durante el tratamiento

NO

10. Consumo de sustancias psicoactivas ilícitas y bebidas alcohólicas

Bebidas alcohólicas

NO

SI: ¿Frecuencia (mes)?: _____

Drogas

NO

SI: ¿Frecuencia (mes)?: _____

11. Diabetes Mellitus

SI

Dx antes del tratamiento / Durante el tratamiento

NO

Emplea Metformina: NO

SI

Dosis diaria:

12. Presencia de la RAFA

SI

NO

12.1 Severidad de la RAFA

☐ Leve

- ☐ Moderada. Hospitalización:
- ☐ Severa.

12.2 Órgano/Sistema implicado en la RAFA y, descripción síntomas

- Hepatotoxicidad: _____
- Neurotoxicidad: _____
- Reacción dermatológica: _____
- Hematotoxicidad: _____
- Síntomas digestivos: _____
- Otros: _____

12.3 Dosis recibida hasta el momento de la RAFA _____

13. Consumo de Antiinflamatorios reportado

SI Fármaco involucrado Dosis diaria: _____ Días _____

NO

* No se tomará el nombre del paciente para proteger su identidad. Para garantizar que los registros tienen una base real, se anotará el número de la historia clínica, que solo será conocido por el investigador.

** La sección ID será usada para evitar la duplicidad de los datos y será añadida por el investigador.



GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
HOSPITAL NACIONAL DANIEL A. CARRIÓN
"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"AÑO DEL DIÁLOGO Y LA RECONCILIACIÓN NACIONAL"



OFICIO N° 720 -2018/HN.DAC-C-DG/OADI

Callao,

26 FEB. 2018

Señor:

Sergio Hervías Marquina

Alumno

Facultad de Medicina Humana

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Presente.-

Asunto: Autorización de Proyecto de Investigación
Referencia: 1).- Expediente N° 318 – N° Doc. HCA-001267
2).- Memorandum N° 024-2018--HNDAC-OADI/CIEI

De mi mayor consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted, saludándolo cordialmente y en atención a los documentos de la referencia, mediante el cual solicita la aprobación para realizar el Proyecto de Investigación titulado:

"INCIDENCIAS Y FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DURANTE EL TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSOS SENSIBLE EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN AÑO 2016"

Proyecto evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación CIEI, no habiéndose encontrado objeciones en dicha investigación de acuerdo a los estándares considerados en el Reglamento y Manual de procedimientos del mencionado comité, la versión aprobada se encuentra en los archivos de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación OADI y que se ejecutara bajo la responsabilidad del tesista.

En tal sentido, la Dirección General contando con la opinión técnica favorable del Comité Institucional de Ética en Investigación CIEI adscrito a la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación OADI, da la **AUTORIZACION** para la ejecución del proyecto de investigación en mención. La aprobación tendrá vigencia de 12 (doce meses) contados desde la fecha de la presente autorización.

Sin otro particular, hago llegar a usted las muestras de mi especial consideración y estima personal.

Atentamente,



GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO

HOSPITAL NACIONAL "DANIEL ALCIDES CARRIÓN"

Dra. Myra Elena Aguilar Del Aguila

C.M.P. 071512 R.N.E. 011809

DIRECTORA GENERAL

MAD/AMK/mdm

CC. OADI

Archivo